



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

**0 286 813**  
**A2**

⑫

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑰ Anmeldenummer: 88102971.4

⑤① Int. Cl. 4: **C07K 5/02 , C07D 403/12 ,  
C07D 239/92 , A61K 37/64 ,  
A61K 31/395 , //(C07D403/12,  
239:00,233:00)**

⑱ Anmeldetag: 29.02.88

Die Bezeichnung der Erfindung wurde geändert  
(Richtlinien für die Prüfung im EPA, A-III, 7.3).

③① Priorität: 12.03.87 DE 3707879  
02.07.87 DE 3721855

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
19.10.88 Patentblatt 88/42

⑥④ Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE

⑦① Anmelder: **Merck Patent Gesellschaft mit  
beschränkter Haftung  
Frankfurter Strasse 250  
D-6100 Darmstadt(DE)**

⑦② Erfinder: **Gante, Joachim, Dr.  
Stormstrasse 4  
D-6100 Darmstadt 12(DE)  
Erfinder: Raddatz, Peter, Dr.  
Grafenstrasse 37  
D-6100 Darmstadt(DE)  
Erfinder: Sombroek, Johannes, Dr.  
Robert-Koch-Strasse 32  
D-6100 Darmstadt 13(DE)  
Erfinder: Schmitges, Claus-J., Dr.  
Karolinger Strasse 5  
D-6114 Gross-Umstadt(DE)  
Erfinder: Minck, Klaus Otto, Dr.  
Büchestrasse 8  
D-6105 Ober-Ramstadt(DE)**

⑤④ **Renin inhibierende Aminosäurederivate.**

⑤⑦ **Neue Aminosäurederivate der Formel I**



worin

X, Z, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, E, R<sup>6</sup>, D und n die in Patentans-  
pruch 1 angegebene Bedeutung haben,

sowie ihre Salze hemmen die Aktivität des men-  
schlichen Plasminarens.

**EP 0 286 813 A2**

## Aminosäurederivate

Die Erfindung betrifft neue Aminosäurederivate der Formel I



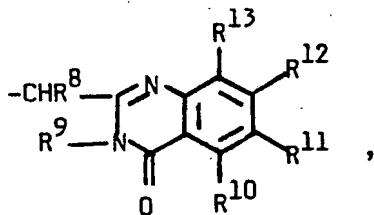
worin

X H,  $R^1-O-C_mH_{2m}-CO-$ ,  $R^1-C_mH_{2m}-O-CO-$ ,  $R^1-C_mH_{2m}-CO-R^1-SO_2-$  oder  $(R^1-C_mH_{2m}-T)_x-C_rH_{2r}-L-$  ( $R^7-C_pH_{2p}$ )- $C_tH_{2t}-CO-$ ,

Z 0 bis 4 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Abu, Ada, Ala,  $\beta$ Ala, Arg, Asn, Asp, Bia, Cal, Dab, Gln, Glu, Gly, His, N(im)-Alkyl-His, Ile, Leu, tert.-Leu, Lys, Met,  $\alpha$ Nal,  $\beta$ Nal, Nbg, Nle, Orn, Phe, Pro, Ser, Thr, Tic, Trp, Tyr und Val,

E 0 bis 2 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Abu, Ala, Cal, His, Ile, Leu, Met, Nle, Phe, Trp, Tyr und Val,

D  $-CH_2-CHOH-CH_2OH$ ,  $-C_2H_2-SO_2-R^{14}$ , einen durch eine oder zwei  $R^{14}-SO_2$ -Gruppen oder eine  $R^{14}-CO$ -Gruppe oder eine  $(R^{14})_2-PO$ -Gruppe und gegebenenfalls zusätzlich durch ein Hal-Atom substituierten Phenyl- $C_6H_4$ -, Furyl- $C_4H_3$ -, Thienyl- $C_4H_3$ -oder Pyridyl- $C_4H_3$ -Rest oder



$R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^7$  und  $R^8$

jeweils H, A, Ar, Ar-alkyl, Het, Het-alkyl, unsubstituiertes oder ein-oder mehrfach durch A, AO und/oder Hal substituiertes Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Cycloalkylalkyl mit 4-11 C-Atomen, Bicycloalkyl oder Tricycloalkyl mit jeweils 7-14 C-Atomen, Bicycloalkylalkyl oder Tricycloalkylalkyl mit jeweils 8-18 C-Atomen,

$R^2$ ,  $R^5$  und  $R^6$

jeweils H oder A,

$R^4$  (H, OH), (H,  $NH_2$ ) oder =O,

$R^9$ , H,  $NH_2$ , NHA oder  $NA_2$ ,

$R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  und  $R^{13}$

jeweils H, Hal, OH, OA,  $NH_2$ , SH, SA,  $SO_2NH_2$ ,  $CF_3$ , CN, COOH oder COOA,

5

$R^{14}$  OH, OA,  $NH_2$ , NHA,  $NA_2$ , NHCycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, N(Cycloalkyl) $_2$  mit 6-14 C-Atomen, Pyrrolidino, Piperidino, Hexahydroazepino, Morpholino, Thiomorpholino, Piperazino, N-A-Piperazino, NHar oder NHHet,

10

L CH oder N,

T O, S, NH oder NA,

15

n 1 oder 2,

m, p, r und t

jeweils 0, 1, 2, 3, 4 oder 5,

20

x 0 oder 1,

y 0, 1 oder 2,

25

z 2, 3, 4, 5 oder 6

Ar unsubstituiertes oder ein-oder mehrfach durch A, AO, Hal,  $CF_3$ , OH,  $H_2NSO_2$  und oder  $NH_2$  substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl,

30

Het einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest mit 1-4 N-, O-und/oder S-Atomen, der mit einem Benzolring kondensiert und/oder ein-oder mehrfach durch A, AO, Hal,  $CF_3$ , HO,  $O_2N$ , Carbonylsauerstoff,  $H_2N$ , HAN,  $A_2N$ , AcNH, AS, ASO,  $ASO_2$ , HOOC, AOOC, CN,  $H_2NCO$ ,  $H_2NSO_2$ ,  $ASO_2NH$ , Ar, Ar-alkenyl, Hydroxyalkyl und/oder Aminoalkyl mit jeweils 1-8 C-Atomen substituiert sein kann und/oder dessen N- und/oder S-Heteroatome auch oxydiert sein können,

35

Hal F, Cl, Br oder J,

45

Ac A-CO-, Ar-CO-oder A-NH-CO-,

-alkyl- eine Alkylengruppe mit 1-4 C-Atomen und

50

A Alkyl mit 1-8 C-Atomen bedeuten,

worin ferner an Stelle einer oder mehrerer -NH-CO-Gruppen auch eine oder mehrere -NA-CO-Gruppen stehen können,

sowie deren Salze.

Ähnliche Verbindungen sind aus der EP-A-77028 bekannt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sehr wertvolle Eigenschaften besitzen. Vor allem hemmen sie die Aktivität des menschlichen Plasminogenin. Diese Wirkung kann z. B. nach der Methode von F. Fyhrquist et. al., Clin.Chem. 22, 250-256 (1976), nachgewiesen werden. Bemerkenswert ist, daß diese Verbindungen sehr spezifische Hemmer des Renins sind; für die Hemmung anderer Aspartylproteinasen (z. B. Pepsin und Kathepsin D) sind in der Regel wesentlich höhere Konzentrationen dieser Verbindungen notwendig.

Die Verbindungen können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Prophylaxe und zur Behandlung von Herz-, Kreislauf- und Gefäßkrankheiten, vor allem von Hypertonie, Herzinsuffizienz und Hyperaldosteronismus. Außerdem können die Verbindungen zu diagnostischen Zwecken verwendet werden, um bei Patienten mit Hypertonie oder Hyperaldosteronismus den möglichen Beitrag der Reninaktivität zur Aufrechterhaltung des pathologischen Zustands zu bestimmen.

Die vor- und nachstehend aufgeführten Abkürzungen von Aminosäureresten stehen für die Reste  $-NR'R''CO-$ , in der Regel  $-NH-CH(R)-CO-$  (worin R, R' und R'' die für jede Aminosäure bekannte spezifische Bedeutung haben) folgender Aminosäuren:

Abu	2-Aminobuttersäure
Ada	3-Adamantylalanin
Ala	Alanin
$\beta$ Ala	$\beta$ -Alanin
Arg	Arginin
Asn	Asparagin
Asp	Asparaginsäure
Bia	3-(2-Benzimidazolyl)-alanin
Cal	3-Cyclohexylalanin
Dab	2,4-Diaminobuttersäure
Gln	Glutamin
Glu	Glutaminsäure
Gly	Glycin
His	Histidin
N(im)-Alkyl-His	in 1- oder 3-Stellung des Imidazolrings durch A substituiertes Histidin
Ile	Isoleucin
Leu	Leucin
tert.-Leu	tert.-Leucin
Lys	Lysin

Met	Methionin
$\alpha$ Nal	$\alpha$ -Naphthylalanin
$\beta$ Nal	$\beta$ -Naphthylalanin
Nbg	(2-Norbornyl)-glycin
5 Nle	Norleucin
N-Me-His	N-Methyl-histidin
N-Me-Phe	N-Methyl-phenylalanin
Orn	Ornithin
Phe	Phenylalanin
10 Pro	Prolin
Ser	Serin
Thr	Threonin
Tic	Tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure
Trp	Tryptophan
15 Tyr	Tyrosin
Val	Valin.

Ferner bedeutet nachstehend:

20 BOC	tert.-Butoxycarbonyl
imi-BOM	Benzoyloxymethyl in 1-Stellung des Imidazolrings
CBZ	Benzoyloxycarbonyl
DNP	2,4-Dinitrophenyl
25 imi-DNP	2,4-Dinitrophenyl in 1-Stellung des Imidazolrings
ETNC	N-Ethylcarbamoyl
ETOC	Ethoxycarbonyl
FMOC	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
30 IPNC	N-Isopropylcarbamoyl
IPOC	Isopropoxycarbonyl
MC	Morpholinocarbonyl
OMe	Methylester
OEt	Ethylester
35 PBB	4-Phenyl-2-benzylbutyryl
POA	Phenoxyacetyl
DCCI	Dicyclohexylcarbodiimid
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol.

40 Sofern die vorstehend genannten Aminosäuren in mehreren enantiomeren Formen auftreten können, so sind vor- und nachstehend, z. B. als Bestandteil der Verbindungen der Formel I, alle diese Formen und auch ihre Gemische (z. B. die DL-Formen) eingeschlossen. Die L-Formen sind bevorzugt. Sofern nachstehend einzelne Verbindungen aufgeführt sind, so beziehen sich die Abkürzungen dieser Aminosäuren jeweils auf die L-Form, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

45 Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung eines Aminosäurederivats der Formel I sowie von seinen Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man es aus einem seiner funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolytischen oder hydrogenolytischen Mittel in Freiheit setzt

oder daß man eine Carbonsäure der Formel II

X-G<sup>1</sup>-OH II

worin G<sup>1</sup>

- (a) Z<sup>1</sup>,
- (b) Z,
- (c) Z-W,
- (d) Z-W-E<sup>1</sup>,
- (e) Z-W-E und

W -NR<sup>2</sup>-CHR<sup>3</sup>-CR<sup>4</sup>-(CHR<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-CO-bedeutet

mit einer Aminoverbindung der Formel III

H-G<sup>2</sup> III

worin

G<sup>2</sup>

- (a) -Z<sup>2</sup>-W-E-NR<sup>6</sup>-D,
- (b) -W-E-NR<sup>6</sup>-D,
- (c) -E-NR<sup>6</sup>-D,
- (d) -E<sup>2</sup>-NR<sup>6</sup>-D,
- (e) -NR<sup>6</sup>-D, E<sup>1</sup> + E<sup>2</sup> zusammen E und

Z<sup>1</sup> + Z<sup>2</sup> zusammen Z bedeuten

umsetzt,

und daß man gegebenenfalls in einer Verbindung der Formel I eine funktionell abgewandelte Amino- und/oder Hydroxygruppe durch Behandeln mit solvolyisierenden oder hydrogenolysierenden Mitteln in Freiheit setzt und/oder zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, R<sup>4</sup> = (H, OH) oder (H, NH<sub>2</sub>), ein Aminoketosäurederivat der Formel I, R<sup>4</sup> = O, reduziert oder reduktiv aminiert und/oder einen Rest D durch Behandeln mit veresternden, solvolyisierenden oder reduzierenden Mitteln in einen anderen Rest D umwandelt und/oder eine Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter X, Z, E, D, R<sup>1</sup> bis R<sup>14</sup>, L, T, m, n, p, r, t, x, y, z, Ar, Het, Hal, Ac, A, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, E<sup>1</sup>, E<sup>2</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> und W die bei den Formeln I, II oder III angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

In den vorstehenden Formeln hat A 1 - 8, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-

Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, Heptyl, Octyl.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, aber auch z. B. 1-, 2- oder 3-Methylcyclopentyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylcyclohexyl.

Dementsprechend bedeutet Cycloalkyl-alkyl vorzugsweise Cyclopropylmethyl, 2-Cyclopropylethyl, Cyclobutylmethyl, 2-Cyclobutylethyl, Cyclopentylmethyl, 2-Cyclopentylethyl, Cyclohexylmethyl, 2-Cyclohexylethyl, aber auch z. B. 1-, 2- oder 3-Methylcyclopentylmethyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylcyclohexylmethyl.

Bicycloalkyl bedeutet vorzugsweise 1- oder 2-Dekalyl, 2-Bicyclo[2,2,1]heptyl oder 6,6-Dimethyl-2-bicyclo[3,1,1]heptyl.

Tricycloalkyl bedeutet vorzugsweise 1-Adamantyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch J.

Ac bedeutet vorzugsweise A-CO-wie Acetyl, Propionyl oder Butyryl, Ar-CO-wie Benzoyl, o-, m- oder p-Methoxybenzoyl oder 3,4-Dimethoxybenzoyl, A-NH-CO-wie N-Methyl- oder N-Ethylcarbamoyl.

Ar bedeutet vorzugsweise Phenyl, ferner bevorzugt o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Jodphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Sulfamoylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxyphenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, 1- oder 2-Naphthyl.

Dementsprechend bedeutet Ar-alkyl vorzugsweise Benzyl, 1- oder 2-Phenylethyl, o-, m- oder p-Methylbenzyl, 1- oder 2-o-, -m- oder -p-Toly lethyl, o-, m- oder p-Ethylbenzyl, 1- oder 2-o-, -m- oder -p-Ethylphenylethyl, o-, m- oder p-Methoxybenzyl, 1- oder 2-o-, -m- oder -p-Methoxyphenylethyl, o-, m- oder p-Fluorbenzyl, 1- oder 2-o-, -m- oder -p-Fluorphenylethyl, o-, m- oder p-Chlorbenzyl, 1- oder 2-o-, -m- oder -p-Chlorphenylethyl, o-, m- oder p-Brombenzyl, 1- oder 2-o-, -m- oder -p-Bromphenylethyl, o-, m- oder p-Jodbenzyl, 1- oder 2-o-, -m- oder -p-Jodphenylethyl, o-, m- oder p-Trifluormethylbenzyl, o-, m- oder p-Hydroxybenzyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxybenzyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyl, o-, m- oder p-Aminobenzyl, 1- oder 2-Naphthylmethyl.

Het ist vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrryl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-

yl, 1-oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4-oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3-oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2-oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3-oder -5-yl, 2,1,5-Thiadiazol-3-oder -4-yl, 2-, 3-, 4-, 5-oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3-oder 4-4H-Thiopyranyl, 3-oder 4-Pyridaziny, Pyraziny, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-oder 7-Benzothieryl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-oder 7-Isoindolyl, 1-, 2-, 4-oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6-oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6-oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-oder 8-Isochinolyl, 1-, 2-, 3-, 4-oder 9-Carbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-oder 9-Acridinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-oder 8-Chinazolyl. Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein. Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4-oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4-oder -5-furyl, Tetrahydro-2-oder -3-furyl, Tetrahydro-2-oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4-oder -5-pyrryl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4-oder -5-pyrryl, 1-, 2-oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2-oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4-oder 5-pyrazolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4-oder 5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3-, oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3-oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-oder -6-pyridyl, 1,2,3,6-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3-oder 4-Piperidinyl, 2-, 3-oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3-oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4-oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3-oder -4-pyridaziny, Hexahydro-1-, -2-, -4-oder -5-pyrimidyl, 1-, 2-oder 3-Piperaziny, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-, oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-oder 8-isochinolyl.

Die heterocyclischen Reste können auch wie angegeben substituiert sein. Het kann also bevorzugt auch bedeuten: 2-Amino-4-thiazolyl, 4-Carboxy-2-thiazolyl, 4-Carbamoyl-2-thiazolyl, 4-(2-Aminoethyl)-2-thiazolyl, 2-Amino-5,6-dimethyl-3-pyraziny, 4-Carbamoylpiperidino, ferner z. B. 3-, 4-oder 5-Methyl-2-furyl, 2-, 4-oder 5-Methyl-3-furyl, 2,4-Dimethyl-3-furyl, 5-Nitro-2-furyl, 5-Styryl-2-furyl, 3-, 4-oder 5-Methyl-2-thienyl, 2-, 4-oder 5-Methyl-3-thienyl, 3-Methyl-5-tert.-butyl-2-thienyl, 5-Chlor-2-thienyl, 5-Phenyl-2-oder -3-thienyl, 1-, 3-, 4-oder 5-Methyl-2-pyrryl, 1-Methyl-4-oder -5-nitro-2-pyrryl, 3,5-Dimethyl-4-ethyl-2-pyrryl, 4-Methyl-5-pyrazolyl, 5-Methyl-3-isoxazolyl, 3,4-Dimethyl-5-isoxazolyl, 4-oder 5-Methyl-2-thiazolyl, 2-oder 5-Methyl-4-thiazolyl, 2-oder 4-Methyl-5-thiazolyl, 2,4-Dimethyl-5-thiazolyl, 3-, 4-, 5-oder 6-Methyl-2-pyridyl, 2-, 4-, 5-oder 6-Methyl-3-pyridyl, 2-oder 3-Methyl-4-pyridyl, 3-, 4-, 5-oder 6-Chlor-2-pyridyl, 2-, 4-, 5-oder 6-

Chlor-3-pyridyl, 2-oder 3-Chlor-4-pyridyl, 2,6-Dichlorpyridyl, 2-Hydroxy-3-, -4-, -5-oder -6-pyridyl (= 1H-2-Pyridon-3-, -4-, -5-oder -6-yl), 5-Phenyl-1H-2-pyridon-3-yl, 5-p-Methoxyphenyl-1H-2-pyridon-3-yl, 2-Methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-5-pyridyl, 2-Hydroxy-4-amino-6-methyl-3-pyridyl, 3-N'-Methylureido-1H-4-pyridon-5-yl, 4-Methyl-2-pyrimidyl, 4,6-Dimethyl-2-pyrimidyl, 2-, 5-oder 6-Methyl-4-pyrimidyl, 2,6-Dimethyl-4-pyrimidyl, 2,6-Dihydroxy-4-pyrimidyl, 5-Chlor-2-methyl-4-pyrimidyl, 2-Methyl-4-amino-5-pyrimidyl, 3-Methyl-2-benzofuryl, 2-Ethyl-3-benzofuryl, 7-Methyl-2-benzothieryl, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-oder 7-Methyl-3-indolyl, 1-Methyl-5-oder -6-benzimidazolyl, 1-Ethyl-5-oder -6-benzimidazolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-oder 8-Hydroxy-2-chinolyl.

R<sup>1</sup> und R<sup>7</sup> bedeuten vorzugsweise A, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder tert.-Butyl, weiterhin vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, Benzyl, Pyrrolidino, Piperidino oder Morpholino.

R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> bedeuten vorzugsweise H oder Methyl, ferner Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder Isobutyl.

R<sup>3</sup> bedeutet vorzugsweise Cyclohexylmethyl, ferner bevorzugt A, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, Pentyl, Isopentyl (3-Methylbutyl) oder 2-Methylbutyl, Phenyl, Benzyl, p-Chlorbenzyl, 2-Cyclohexylethyl, Bicyclo[2,2,1]heptyl-2-methyl oder 6,6-Dimethylbicyclo[3,1,1]heptyl-2-methyl.

R<sup>4</sup> ist vorzugsweise (H, OH).

R<sup>8</sup> ist vorzugsweise Isopropyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder Benzyl, ferner bevorzugt H, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Cyclohexylmethyl.

R<sup>9</sup> ist vorzugsweise H oder NH<sub>2</sub>.

R<sup>10</sup> und R<sup>13</sup> sind vorzugsweise H.

R<sup>11</sup> ist vorzugsweise H oder SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

R<sup>12</sup> ist vorzugsweise H oder Cl.

R<sup>14</sup> ist vorzugsweise NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ferner bevorzugt 2-Thiazolylamino, 3-Isoxazolylamino, 5-Methyl-3-isoxazolylamino, 3,4-Dimethyl-5-isoxazolylamino, 2-Pyrimidylamino, 4-Methyl-2-pyrimidylamino, 4,6-Dimethyl-2-pyrimidylamino oder 2,6-Dimethyl-4-pyrimidylamino.

L ist vorzugsweise CH.

T ist vorzugsweise O oder S.

Die Parameter m, p, r und t sind vorzugsweise 0, 1 oder 2; n ist vorzugsweise 1; x ist vorzugsweise 0; y ist vorzugsweise 0 oder 1; z ist vorzugsweise 2.

X bedeutet vorzugsweise H, POA, Alkoxy-carbonyl wie ETOC, IPOC oder BOC, CBZ, Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl oder Isobutyryl, Cycloalkylcarbonyl wie Cyclopentylcarbonyl oder Cyclohexylcarbonyl, Aroyl wie Benzoyl, Arylalkanoyl wie Phenylacetyl, 2-oder 3-Phenylpropionyl, 4-Phenylbutyryl, 2-Benzyl-3-phenylpropionyl, PBB, 2-(2-Phenylethyl)-4-phenylbutyryl, 2-(2-Naphthylmethyl)-

4-phenylbutyryl, 2-oder 3-o-, -m-oder -p-Fluorphenylpropionyl, 2-oder 3-o-, -m-oder -p-Chlorphenylpropionyl, Cycloalkylalkanoyl wie Cyclohexylacetyl, 2-oder 3-Cyclohexylpropionyl, N-Alkylcarbamoyl wie ETNC, IPNC, MC. Besonders bevorzugte Reste X sind BOC und MC, weiterhin ETOC, IPOC, ETNC, IPNC und PBB, ferner H, POA, 4-Phenylbutyryl, 2-Benzyl-3-phenylpropionyl, 2-(2-Phenylethyl)-4-phenylbutyryl, 2-(2-Naphthylmethyl)-4-phenylbutyryl und CBZ. Eine weitere Gruppe besonders bevorzugter Reste X entspricht der Formel  $R^0\text{-CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{-CO-}$ , worin  $R^0$  Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Alkyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils 1-8 C-Atomen bedeutet.

Z bedeutet vorzugsweise 2, aber auch 0 oder 1, weiterhin 3 oder 4 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste, insbesondere eine der Gruppen Gly, His, Phe-Gly, Phe-His, Pro-Phe-His oder His-Pro-Phe-His, ferner bevorzugt eine der Gruppen Abu, Ada, Asn, Bia, Cal, Gln, N-(im)-Methyl-His, Leu,  $\alpha$ Nal,  $\beta$ Nal, Nle, Phe, Trp, Tyr, Abu-His, Ada-His, Ala-His, Ala-Phe, Arg-His, Asn-His, Bia-His, Cal-His, Dab-His, Glu-His, Gly-His, His-His, Ile-His, Leu-His, tert.-Leu-His, Lys-His, Met-His,  $\alpha$ Nal-His,  $\beta$ Nal-His, Nbg-His, Nle-His, (N-Me-His)-His, (N-Me-Phe)-His, Orn-His, Phe-Abu, Phe-Ada, Phe-Ala, Phe-Arg, Phe-Asn, Phe-Bia, Phe-Cal, Phe-Dab, Phe-Gln, Phe-Glu, Phe-(N-im-Methyl-His), Phe-Ile, Phe-Leu, Phe-tert.-Leu, Phe-Lys, Phe-Met, Phe- $\alpha$ Nal, Phe- $\beta$ Nal, Phe-Nbg, Phe-Nle, Phe-(N-Me-His), Phe-(N-Me-Phe), Phe-Orn, Phe-Phe, Phe-Pro, Phe-Ser, Phe-Thr, Phe-Tic, Phe-Trp, Phe-Tyr, Phe-Val, Pro-His, Ser-His, Thr-His, Tic-His, Trp-His, Tyr-His, Val-His, ferner Ada-Phe-His, Pro-Ala-His, Pro-Ala-Phe, Pro-Phe-Ala, Pro-Phe-Phe, His-Pro-Ala-His, His-Pro-Ala-Phe, His-Pro-Phe-Ala, His-Pro-Phe-Phe, weiterhin Pro-Abu-His, Pro-Ada-His, Pro-Arg-His, Pro-Asn-His, Pro-Bia-His, Pro-Dab-His, Pro-Glu-His, Pro-His-His, Pro-Ile-His, Pro-Leu-His, Pro-tert.-Leu-His, Pro-Lys-His, Pro-Met-His, Pro-Nbg-His, Pro-Nle-His, Pro-(N-Me-His)-His, Pro-(N-Me-Phe)-His, Pro-Orn-His, Pro-Phe-Abu, Pro-Phe-Ada, Pro-Phe-Arg, Pro-Phe-Asn, Pro-Phe-Bia, Pro-Phe-Dab, Pro-Phe-Gln, Pro-Phe-Glu, Pro-Phe-(N-im-Methyl-His), Pro-Phe-Ile, Pro-Phe-Leu, Pro-Phe-tert.-Leu, Pro-Phe-Lys, Pro-Phe-Met, Pro-Phe-Nbg, Pro-Phe-Nle, Pro-Phe-(N-Me-His), Pro-Phe-(N-Me-Phe), Pro-Phe-Orn, Pro-Phe-Pro, Pro-Phe-Ser, Pro-Phe-Thr, Pro-Phe-Tic, Pro-Phe-Trp, Pro-Phe-Tyr, Pro-Phe-Val, Pro-Pro-His, Pro-Ser-His, Pro-Thr-His, Pro-Tic-His, Pro-Trp-His, Pro-Tyr-His, Pro-Val-His, His-Pro-Abu-His, His-Pro-Ada-His, His-Pro-Arg-His, His-Pro-Asn-His, His-Pro-Bia-His, His-Pro-Dab-His, His-Pro-Glu-His, His-Pro-His-His, His-Pro-Ile-His, His-Pro-Leu-His, His-Pro-tert.-Leu-His, His-Pro-Lys-His, His-Pro-Met-His, His-Pro-Nbg-His, His-Pro-Nle-His, His-Pro-(N-Me-His)-His, His-Pro-(N-Me-Phe)-His, His-Pro-Orn-His, His-

Pro-Phe-Abu, His-Pro-Phe-Ada, His-Pro-Phe-Arg, His-Pro-Phe-Asn, His-Pro-Phe-Bia, His-Pro-Phe-Dab, His-Pro-Phe-Gln, His-Pro-Phe-Glu, His-Pro-Phe-(N-im-Methyl-His), His-Pro-Phe-Ile, His-Pro-Phe-Leu, His-Pro-Phe-tert.-Leu, His-Pro-Phe-Lys, His-Pro-Phe-Met, His-Pro-Phe-Nbg, His-Pro-Phe-Nle, His-Pro-Phe-(N-Me-His), His-Pro-Phe-(N-Me-Phe), His-Pro-Phe-Orn, His-Pro-Phe-Pro, His-Pro-Phe-Ser, His-Pro-Phe-Thr, His-Pro-Phe-Tic, His-Pro-Phe-Trp, His-Pro-Phe-Tyr, His-Pro-Phe-Val, His-Pro-Pro-His, His-Pro-Ser-His, His-Pro-Thr-His, His-Pro-Tic-His, His-Pro-Trp-His, His-Pro-Tyr-His, His-Pro-Val-His.

Falls X eine der Gruppen  $R^0\text{-CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{-CO-}$  bedeutet, ist Z vorzugsweise Gly oder His.

E ist vorzugsweise abwesend oder bedeutet vorzugsweise Ile oder Leu, ferner bevorzugt Abu, Cal, Met oder Nle.

D ist vorzugsweise  $-\text{CH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ , -o-, -m-oder insbesondere -p- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{NH}_2$ , -o-, -m-oder insbesondere -p- $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{NH}_2$ , -o-, -m-oder insbesondere -p- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{NHCH}_3$ , -o-, -m-oder insbesondere -p- $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , -o-, -m-oder insbesondere -p- $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NHHet}$ , -o-, -m-oder insbesondere -p- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CONH}_2$ , 5-Sulfamoyl-2-pyridyl, 2-oder 3-Sulfamoyl-5-thienyl, 3H-Chinazolin-4-on-2-yl- $\text{CHR}^8$ , 3-Amino-3H-chinazolin-4-on-2-yl- $\text{CHR}^8$ , 6-Aminosulfonyl-7-chlor-3H-chinazolin-4-on-2-yl- $\text{CHR}^8$  oder 3-Amino-6-aminosulfonyl-7-chlor-3H-chinazolin-4-on-2-yl- $\text{CHR}^8$ .

Die Gruppe W bedeutet vorzugsweise  $-\text{NH-CHR}^3\text{-CHOH-CH}_2\text{-CO-}$ , insbesondere  $-\text{NH-CH}(\text{Cyclohexylmethyl})\text{-CHOH-CH}_2\text{-CO-}$  ("AHCP", abgeleitet von 4-Amino-3-hydroxy-5-cyclohexylpentansäure), ferner  $-\text{NH-CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Cyclohexyl})\text{-CHOH-CH}_2\text{-CO-}$  ("AHCH"; abgeleitet von 4-Amino-3-hydroxy-6-cyclohexylhexansäure),  $-\text{NH-CH}(\text{isobutyl})\text{-CHOH-CH}_2\text{-CO-}$  ("Sta"; abgeleitet von Statin) oder  $-\text{NH-CH}(\text{Benzyl})\text{-CHOH-CH}_2\text{-CO-}$  ("AHPP"; abgeleitet von 4-Amino-3-hydroxy-5-phenylpentansäure). Die Gruppe W bedeutet ferner bevorzugt  $-\text{NH-CHR}^3\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-CH}_2\text{-CO-}$ , insbesondere  $-\text{NH-CH}(\text{Cyclohexylmethyl})\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-CH}_2\text{-CO-}$  ("DACP"; abgeleitet von 3,4-Diamino-5-cyclohexylpentansäure),  $-\text{NH-CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Cyclohexyl})\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-CH}_2\text{-CO-}$  ("DACH"; abgeleitet von 3,4-Diamino-6-cyclohexylhexansäure),  $-\text{NH-CH}(\text{isobutyl})\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-CH}_2\text{-CO-}$  ("DAMH"; abgeleitet von 3,4-Diamino-6-methylheptansäure) oder  $-\text{NH-CH}(\text{Benzyl})\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-CH}_2\text{-CO-}$  ("DAPP"; abgeleitet von 3,4-Diamino-5-phenylpentansäure).

Die Gruppe W besitzt mindestens ein chirales Zentrum. In den Gruppen X,  $R^5$  und D können weitere chirale Zentren vorhanden sein. Die Verbindungen der Formel I können daher in verschiedenen - optisch-inaktiven oder optisch-aktiven - Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle

diese Formen. Falls W -NH-CHR<sup>3</sup>-CR<sup>4</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-mit R<sup>4</sup> = (H, OH) oder (H, NH<sub>2</sub>) bedeutet, sind die 3S-Hydroxy-4S-amino-Enantiomeren bzw. 3S,4S-Diamino-Enantiomeren bevorzugt. Wenn bei der Bezeichnung von Einzelsubstanzen nichts anderes angegeben ist, beziehen sich die Abkürzungen AHCP, AHCH, Sta, AHPP, DACP, DACH, DAMH und DAPP immer auf die 3S,4S-Formen.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis II ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen, worin jedoch

in Ia

X H, BOC oder R<sup>0</sup>-CH(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CO-bedeutet;

in Ib

X BOC bedeutet;

in Ic

Z Gly, His, Phe-Gly oder Phe-His bedeutet;

in Id

Z Phe-Gly oder Phe-His bedeutet;

in Ie

Z Phe-His bedeutet;

in If

-NR<sup>2</sup>-CHR<sup>3</sup>-CR<sup>4</sup>-(CHR<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-CO-(= W) AHCP bedeutet;

in Ig

E abwesend ist;

in Ih

R<sup>6</sup> H bedeutet;

in Ii

X H, BOC oder R<sup>0</sup>-CH(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CO-,

Z Gly, His, Phe-Gly oder Phe-His,

W AHCP,

R<sup>6</sup> H bedeuten und

E abwesend ist;

in Ij

X BOC,

Z Phe-His oder Phe-Gly,

W AHCP,

R<sup>6</sup> H bedeuten und

E abwesend ist.

in Ik

X BOC und

Z Phe-Gly oder Phe-His bedeuten;

in Il

X R<sup>0</sup>-CH(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CO-und

Z Gly oder His bedeuten.

Insbesondere sind bevorzugt Verbindungen der Teilformeln:

I' sowie Ia' bis II', die den Formeln I sowie Ia bis II entsprechen, worin jedoch

D -CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>OH, -p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder

3-R<sup>9</sup>-5-R<sup>10</sup>-6-R<sup>11</sup>-7-R<sup>12</sup>-8-R<sup>13</sup>-3H-chinazolin-4-on-2-yl-CHR<sup>8</sup>-bedeutet;

I' sowie Ia' bis II', die den Formeln I sowie Ia bis II entsprechen, worin jedoch

D -CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>OH bedeutet;

I' sowie Ia' bis II', die den Formeln I sowie Ia bis II entsprechen, worin jedoch

D -p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> bedeutet;

I' sowie Ia' bis II', die den Formeln I sowie Ia bis II entsprechen, worin jedoch

D 3-R<sup>9</sup>-5-R<sup>10</sup>-6-R<sup>11</sup>-7-R<sup>12</sup>-8-R<sup>13</sup>-3H-chinazolin-4-on-2-yl-CHR<sup>8</sup>-,

20 R<sup>8</sup> H, Alkyl mit 1-4 C-Atomen oder Benzyl,

R<sup>9</sup> H oder NH<sub>2</sub>,

R<sup>10</sup> und R<sup>13</sup> H,

R<sup>11</sup> H oder SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> und

R<sup>12</sup> H oder Cl bedeuten;

25

I<sup>0</sup> sowie Ia<sup>0</sup> bis II<sup>0</sup>, die den Formeln I sowie Ia bis II entsprechen, worin jedoch

30 D 3H-Chinazolin-4-on-2-yl-CHR<sup>8</sup>-oder 3-Amino-3H-chinazolin-4-on-2-yl-CHR<sup>8</sup>-und

R<sup>8</sup> H, Alkyl mit 1-4 C-Atomen oder Benzyl bedeuten.

35 I<sup>00</sup> sowie Ia<sup>00</sup> bis II<sup>00</sup>, die den Formeln I sowie Ia bis II entsprechen, worin jedoch

D 3H-Chinazolin-4-on-1-yl-CHR<sup>8</sup>-oder 3-Amino-3H-chinazolin-4-on-2-yl-CHR<sup>8</sup>-und

40

R<sup>8</sup> sek.-Butyl oder Isobutyl bedeuten.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; ferner EP-A-45665, EP-A-77028, EP-A-77029, EP-A-81783) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I um-

setzt.

Vorzugsweise werden die Verbindungen der Formel I erhalten, indem man sie aus ihren funktionellen Derivaten durch Solvolyse, insbesondere Hydrolyse, oder durch Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber an Stelle einer oder mehrerer freier Amino-und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino-und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die an Stelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, aber an Stelle einer His-Gruppe eine N(im)-R<sup>15</sup>-His-Gruppe (worin R<sup>15</sup> eine Aminoschutzgruppe bedeutet, z. B. BOM oder DNP) enthalten, oder solche der Formel X-Z-NR<sup>2</sup>-CHR<sup>3</sup>-CH(NHR<sup>15</sup>)-(CHR<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-CO-E-NR<sup>6</sup>-D.

Ferner sind Ausgangsstoffe bevorzugt, die an Stelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z. B. solche der Formel X-Z-NR<sup>2</sup>-CHR<sup>3</sup>-CHOR<sup>16</sup>-(CHR<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-CO-E-NR<sup>6</sup>-D, worin R<sup>16</sup> eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino-und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an einer anderen Stelle des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-(z. B. DNP), Aralkoxymethyl-(z. B. BOM) oder Aralkylgruppen (z. B. Benzyl, 4-Nitrobenzyl, Triphenylmethyl). Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, ETOC, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Jodethoxycarbonyl;

Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxyl"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind DNP und BOM, ferner CBZ, FMOC, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an einer anderen Stelle des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl und Acetyl, wobei Benzyl und Acetyl besonders bevorzugt sind.

Die als Ausgangsstoffe zu verwendenden funktionellen Derivate der Verbindungen der Formel I können nach üblichen Methoden der Aminosäure- und Peptidsynthese hergestellt werden, wie sie z. B. in den genannten Standardwerken und Patentanmeldungen beschrieben sind, z.B. auch nach der Festphasenmethode nach Merrifield.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit Trifluoressigsäure oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloroessigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie Dimethylformamid (DMF), halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. Trifluoressigsäure wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9 : 1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die BOC-Gruppe kann z. B. bevorzugt mit 40 %iger Trifluoressigsäure in Methylenchlorid oder



mit etwa 3 bis 5 n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5-bis 20%igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°. Eine Abspaltung der DNP-Gruppe gelingt z. B. auch mit einer etwa 3-bis 10%igen Lösung von 2-Mercaptoethanol in DMF/Wasser bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. BOM, CBZ oder Benzyl) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5-bis 10 %igem Pd-C in Methanol bei 20-30°.

Verbindungen der Formel I können auch durch direkte Peptidsynthese aus einer Carbonsäure (Formel II) und einer Aminosäure (Formel III) erhalten werden. Als Carbonsäurekomponenten eignen sich z. B. solche der Teilformeln X-Z-OH, X-Z-W-OH oder X-Z-W-E-OH, als Aminosäurekomponenten solche der Teilformeln H-W-E-NR<sup>6</sup>-D, H-E-NR<sup>6</sup>-D oder H-NR<sup>6</sup>-D. Die Peptidbindung kann aber auch innerhalb der Gruppe Z bzw. E geknüpft werden; dabei wird eine Carbonsäure der Formel X-Z'-OH bzw. H-Z-W-E'-OH mit einer Aminoverbindung der Formel H-Z<sup>2</sup>-W-E-NR<sup>6</sup>-D bzw. H-E<sup>2</sup>-NR<sup>6</sup>-D umgesetzt, wobei Z' + Z<sup>2</sup> = Z bzw. E' + E<sup>2</sup> = E ist. Dabei arbeitet man zweckmäßig nach üblichen Methoden der Peptid-Synthese, wie sie z. B. in Houben-Weyl, 1.c., Band 15/II, Seiten 1 bis 806 (1974) beschrieben sind.

Die Reaktion gelingt vorzugsweise in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, z. B. eines Carbodiimids wie DCCI oder Dimethylaminopropylethyl-carbodiimid, ferner Propanphosphonsäureanhydrid (vgl. Angew.Chem. 92, 129 (1980)), Diphenylphosphorylazid oder 2-Ethoxy-N-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, in einem inerten Lösungsmittel, z. B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, einem Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem Amid wie DMF oder Dimethylacetamid, einem Nitril wie Acetonitril, bei Temperaturen zwischen etwa -10 und 40, vorzugsweise zwischen 0 und 30°.

An Stelle von II bzw. III können auch geeignete reaktionsfähige Derivate dieser Stoffe in die Reaktion eingesetzt werden, z. B. solche, in denen reaktive Gruppen intermediär durch Schutzgruppen blockiert sind. Die Aminosäurederivate III können z. B. in Form ihrer aktivierten Ester verwendet werden, die zweckmäßig in situ gebildet werden, z. B.

durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind größtenteils bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach bekannten Methoden, z. B. den oben angegebenen Methoden der Peptidsynthese und der Abspaltung von Schutzgruppen, hergestellt werden.

Gewünschtenfalls kann in einer Verbindung der Formel I eine funktionell abgewandelte Amino- und/oder Hydroxygruppe durch Solvolyse oder Hydrogenolyse nach einer der oben beschriebenen Methoden in Freiheit gesetzt werden.

So kann insbesondere eine Verbindung der Formel I, worin X von H verschieden ist, in eine Verbindung der Formel I (X = H) umgewandelt werden, zweckmäßig durch Hydrogenolyse, falls X = CBZ ist, sonst durch selektive Solvolyse. Falls X = BOC ist, kann man z. B. mit HCl in Dioxan bei Raumtemperatur die BOC-Gruppe abspalten.

Weiterhin können z. B. Ketoverbindungen der Formel I (R<sup>4</sup> = O) zu Verbindungen der Formel I (R<sup>4</sup> = (H, OH)) reduziert werden, beispielsweise mit einem komplexen Metallhydrid wie NaBH<sub>4</sub>, das nicht gleichzeitig die Peptid-Carbonylgruppen reduziert, in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol bei Temperaturen zwischen etwa -10 und +30°.

Ketoverbindungen der Formel I (R<sup>4</sup> = O) können auch durch reduktive Aminierung in Verbindungen der Formel I (R<sup>4</sup> = H, NH<sub>2</sub>) übergeführt werden. Man kann ein- oder mehrstufig reduktiv aminieren. So kann man z. B. die Ketoverbindung mit Ammoniumsalzen, z. B. Ammoniumacetat, und NaCNBH<sub>3</sub> behandeln, vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel, z. B. einem Alkohol wie Methanol bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 50°, insbesondere zwischen 15 und 30°. Weiterhin ist es möglich, die Ketoverbindung zunächst mit Hydroxylamin in üblicher Weise in das Oxim zu überführen und dieses, z. B. durch katalytische Hydrierung an Raney-Nickel, zum Amin zu reduzieren.

Weiterhin ist es möglich, einen Rest D durch Behandeln mit veresternden, solvolysierenden oder reduzierenden Mitteln in einen anderen Rest D umzuwandeln. So kann man eine Säure verestern, z. B. mit Hilfe eines Alkohols der Formel A-OH oder eines Diazoalkans, z. B. Diazomethan; oder man kann einen Ester zur entsprechenden Säure verseifen, z. B. mit wäßrig-dioxanischer Natronlauge bei Raumtemperatur. Ferner kann man z. B. einen Rest R<sup>3</sup> = NH<sub>2</sub> durch Behandeln mit reduzierenden Mitteln in einen Rest R<sup>3</sup> = H überführen, zweckmäßig mit Raney-Nickel in einem Alkohol wie Isopropanol bei Temperaturen zwischen 20 und 120°.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbeden-

kliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2- oder 3-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z. B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können zur Herstellung pharmazeutischer Präparate verwendet werden, indem man sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und, falls erwünscht, zusammen mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform bringt. Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale oder rektale) oder parenterale Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalations-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat und andere Fettsäureglyceride, Gelatine, Sojalecithin, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Cellulose. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen; von Interesse sind speziell Lacktabletten und Kapseln mit magensaftresistenten Überzügen bzw. Kapselhüllen. Zur rektalen Anwendung dienen Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate. Für die Applikation als Inhalations-Spray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgasgemisch (z. B. Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen

sein können, z. B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabfolgt werden. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

Die erfindungsgemäßen Substanzen werden in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Peptiden, insbesondere aber in Analogie zu den in der EP-A-77028 beschriebenen Verbindungen verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 100 mg und 30 g, insbesondere zwischen 500 mg und 5 g pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 2 und 600 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die parenterale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, neutralisiert, extrahiert mit Ether oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder Kristallisation.  $[\alpha] = [\alpha]_D^{20}$  in Methanol,  $c = 1$ .

#### Beispiel 1

Ein Gemisch von 978 mg 2-[1S-(3S-Hydroxy-4S-(N-tert.-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-N(imi)-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidyl-amino)-5-cyclohexylpentanoylamino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on ["2-[1S-(BOC-Phe-imi-DNP-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on"; erhältlich durch Reaktion von BOC-Leu-OH mit Anthranilsäuremethylester zu 2-(BOC-Leu-amino)-benzoesäuremethylester (Öl), Umsetzung mit Hydrazinhydrat zu 2-(1S-BOC-amino-3-methylbutyl)-3-amino-3H-chinazolin-4-on (F. 110-115° (Zers.);  $[\alpha]_{-47,1^\circ}$ ), 5 Std. kochen mit Raney-Ni in Isopropanol unter Bildung von 2-(1S-BOC-amino-3-methylbu-

tyl)-3H-chinazolin-4-on (F. 215° (Zers.);  $[\alpha] -48,5^\circ$ ), Abspaltung der BOC-Gruppe mit 4n HCl in Dioxan zu 2-(1S-Amino-3-methylbutyl)-3H-chinazolin-4-on (Dihydrochlorid, F. 275° (Zers.);  $[\alpha] -28,4^\circ$ ), Reaktion mit BOC-AHCP-OH/DCC/HOBt zu 2-(1S-BOC-AHCP-amino-3-methylbutyl)-3H-chinazolin-4-on, Abspaltung der BOC-Gruppe und Kondensation mit BOC-imi-DNP-His-OH zu 2-(1S-BOC-imi-DNP-His-AHCP-amino-3-methylbutyl)-3H-chinazolin-4-on, erneute Abspaltung der BOC-Gruppe und Reaktion mit BOC-Phe-OH], 2 g 2-Mercaptoethanol, 20 ml DMF und 20 ml Wasser wird unter Rühren bei 20° mit wäßriger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung auf pH 8 eingestellt und 2 Std. bei 20° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 2-[1S-(3S-Hydroxy-4S-(N-tert-butoxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-histidyl-amino)-5-cyclohexylpentanoylamino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on ["2-(1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl)-3H-chinazolin-4-on"], F. 147-149°.

Analog erhält man durch Spaltung der entsprechenden imi-DNP-Derivate:

3-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-propan-1,2-diol, F. 180-182°

3-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-propan-1,2-diol  
2-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-ethansulfonamid, F. 182°

2-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-ethansulfonamid  
o-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonamid  
o-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolsulfonamid  
m-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonamid  
m-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolsulfonamid

N<sup>4</sup>-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile)-sulfanilamid, F. 182°

N<sup>4</sup>-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu)-sulfanilamid, F. 146-147°

p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-aminomethyl)-benzolsulfonamid, F. 227°

p-[2-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid

o-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N-methylamid

o-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolsulfonsäure-N-methylamid

m-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N-methylamid

m-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolsulfonsäure-N-methylamid

p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N-methylamid, F. 157°

p-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolsulfonsäure-N-methylamid

o-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N,N-dimethylamid

o-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolsulfonsäure-N,N-dimethylamid

m-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N,N-dimethylamid

5 m-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolsulfonsäure-N,N-dimethylamid

p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N,N-dimethylamid, F. 168°

10 p-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolsulfonsäure-N,N-dimethylamid

o-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonamid

15 o-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolsulfonamid

m-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonamid

20 m-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolsulfonamid

p-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonamid

p-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolsulfonamid

25 o-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N-methylamid

o-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolsulfonsäure-N-methylamid

m-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N-methylamid

30 m-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolsulfonsäure-N-methylamid

p-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N-methylamid

35 p-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolsulfonsäure-N-methylamid

o-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N,N-dimethylamid

40 o-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolsulfonsäure-N,N-dimethylamid

m-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N,N-dimethylamid

m-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolsulfonsäure-N,N-dimethylamid

45 p-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N,N-dimethylamid

p-(Morpholinoacetyl-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolsulfonsäure-N,N-dimethylamid

50 5-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-furan-2-sulfonamid

5-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-furan-2-sulfonamid

5-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-thiophen-2-sulfonamid

55 5-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-thiophen-2-sulfonamid

5-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-thiophen-3-sulfonamid

5-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-thiophen-3-sulfonamid  
 2-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-pyridin-5-sulfonamid  
 2-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-pyridin-5-sulfonamid  
 p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzamid, F. 228°  
 p-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzamid  
 p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolphosphonsäure-diamid  
 p-(BOC-Phe-His-AHCP-Leu-amino)-benzolphosphonsäure-diamid

2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-ethyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-ethyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on [erhältlich über 2-(BOC-Ala-amino)-benzoesäuremethylester (F. 110-112°)]  
 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2-methylpropyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2-methylpropyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on, F. 127° [erhältlich über 2-(BOC-Val-amino)-benzoesäuremethylester (F. 151-155°)]  
 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on, F. 120° [Zers.; erhältlich über 2-(1S-BOC-amino-2S-methylbutyl)-3-amino-3H-chinazolin-4-on (F. 110-115°;  $[\alpha]$  -41,9°) und 2-(1S-Amino-2S-methylbutyl)-3-amino-3H-chinazolin-4-on (F. 105° (Zers.);  $[\alpha]$  -4,4°)]  
 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on, F. 125-128°

2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2-phenylethyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2-phenylethyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on, F. 198° [erhältlich über 2-(BOC-Phe-amino)-benzoesäuremethylester (F. 145-147°)]  
 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-6-sulfamoyl-7-chlor-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-6-sulfamoyl-7-chlor-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-6-sulfamoyl-7-chlor-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-6-sulfamoyl-7-chlor-3H-chinazolin-4-on

2-[1S-(N-(2-Pyrrolidino-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Pyrrolidino-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Pyrrolidino-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on

2-[1S-(N-(2-Pyrrolidino-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on  
 2-1S-(N-(2-Piperidino-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Piperidino-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Piperidino-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Piperidino-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Morpholino-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Morpholino-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Morpholino-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Morpholino-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Benzyl-hexanoyl)-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Benzyl-hexanoyl)-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Benzyl-hexanoyl)-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Benzyl-hexanoyl)-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Butoxy-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Butoxy-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Butoxy-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Butoxy-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Butylthio-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Butylthio-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Butylthio-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Butylthio-3-phenyl-propionyl)-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on

#### Beispiel 2

Man löst 1 g 2-[1S-(BOC-Phe-(imi-BOM-His)-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on [F. 146°;  $[\alpha]$  -37,2°; erhältlich aus 2-(1S-Amino-2S-methylbutyl)-3-amino-3H-chinazolin-4-on und BOC-Phe-(imi-BOM-His)-

AHCP-OH] in 15 ml Methanol, hydriert an 0,5 %ig. Pd-C bei 20° und 1 bar bis zum Stillstand, filtriert, dampft ein und erhält 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on, F. 120° (Zers.).

Analog erhält man durch Spaltung der entsprechenden imi-BOM-Derivate die übrigen in Beispiel 1 angegebenen Verbindungen sowie ferner:

p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-anilid  
 p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-(o-sulfamoyl-anilid)  
 p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-(p-sulfamoyl-anilid)  
 p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N-(2-thienyl)-amid  
 p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N-(2-thiazolyl)-amid  
 p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N-(3-isoxazolyl)-amid  
 p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N-(5-methyl-3-isoxazolyl)-amid  
 p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)-amid  
 p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N-(4-pyridyl)-amid  
 p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N-(2-pyrimidiny)-amid, F. 192°  
 p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N-(4-methyl-2-pyrimidiny)-amid  
 p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N-(4,6-dimethyl-2-pyrimidiny)-amid  
 p-(BOC-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-benzolsulfonsäure-N-(2,6-dimethyl-4-pyrimidiny)-amid.

#### Beispiel 3

Eine Lösung von 4,58 g 3-(H-Gly-AHCP-Ile-amino)-propan-1,2-diol [erhältlich durch Reaktion von BOC-Gly-AHCP-OH mit 3-(H-Ile-amino)-propan-1,2-diol zu 3-(BOC-Gly-AHCP-Ile-amino)-propan-1,2-diol und Abspaltung der BOC-Gruppe] in 60 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird mit 1,01 g N-Methylmorpholin versetzt. Unter Rühren gibt man 2,65 g BOC-Phe-OH, 1,35 g HOBt und eine Lösung von 2,06 g DCCl in 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hinzu, rührt 14 Std. bei 4°, filtriert den ausgeschiedenen Dicyclohexylharnstoff ab und dampft das Filtrat ein. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Ile-amino)-propan-1,2-diol, F. 104-106°.

#### Beispiel 4

Analog Beispiel 3 erhält man aus BOC-Phe-Gly-OH und N<sup>4</sup>-(H-AHCP-Leu)-sulfanilamid das N<sup>4</sup>-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Leu)-sulfanilamid, F. 142-144°.

Analog erhält man

N<sup>4</sup>-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Ile)-sulfanilamid  
 10 N<sup>4</sup>-(POA-Phe-Abu-AHCP-Leu)-sulfanilamid  
 N<sup>4</sup>-(ETOC-Phe-Ada-AHCP-Leu)-sulfanilamid  
 N<sup>4</sup>-(IPOC-Phe-Ala-AHCP-Leu)-sulfanilamid  
 N<sup>4</sup>-(CBZ-Phe-Cal-AHCP-Leu)-sulfanilamid  
 N<sup>4</sup>-(Acetyl-Phe-(N-im-Methyl-His)-AHCP-Leu)-sulfanilamid  
 15 N<sup>4</sup>-(ETNC-Phe-Ile-AHCP-Leu)-sulfanilamid  
 N<sup>4</sup>-(IPNC-Phe-Leu-AHCP-Leu)-sulfanilamid  
 N<sup>4</sup>-(MC-Phe-tert.-Leu-AHCP-Leu)-sulfanilamid  
 N<sup>4</sup>-(PBB-Phe-Met-AHCP-Leu)-sulfanilamid  
 20 N<sup>4</sup>-(4-Phenylbutyryl-Phe-αNal-AHCP-Leu)-sulfanilamid  
 N<sup>4</sup>-(2-Benzyl-3-phenylpropionyl-Phe-βNal-AHCP-Leu)-sulfanilamid  
 N<sup>4</sup>-(Morpholinoacetyl-Phe-βAla-AHCP-Leu)-sulfanilamid, F. 192°  
 25 N<sup>4</sup>-(2-(2-Phenylethyl)-4-phenylbutyryl-Phe-Nbg-AHCP-Leu)-sulfanilamid  
 N<sup>4</sup>-(2-(2-Naphthylmethyl)-4-phenylbutyryl-Phe-Nle-AHCP-Leu)-sulfanilamid  
 30 N<sup>4</sup>-(Propionyl-Phe-(N-Me-His)-AHCP-Leu)-sulfanilamid  
 N<sup>4</sup>-(Butyryl-Phe-(N-Me-Phe)-AHCP-Leu)-sulfanilamid  
 N<sup>4</sup>-(Isobutyryl-Phe-Phe-AHCP-Leu)-sulfanilamid  
 35 N<sup>4</sup>-(Cyclopentylcarbonyl-Phe-Pro-AHCP-Leu)-sulfanilamid  
 N<sup>4</sup>-(Cyclohexylcarbonyl-Phe-Ser-AHCP-Leu)-sulfanilamid  
 N<sup>4</sup>-(Benzoyl-Phe-Thr-AHCP-Leu)-sulfanilamid  
 40 N<sup>4</sup>-(Phenylacetyl-Phe-Tic-AHCP-Leu)-sulfanilamid  
 N<sup>4</sup>-(2-Phenylpropionyl-Phe-Trp-AHCP-Leu)-sulfanilamid  
 N<sup>4</sup>-(3-Phenylpropionyl-Phe-Tyr-AHCP-Leu)-sulfanilamid  
 45 N<sup>4</sup>-(2-p-Fluorphenylpropionyl-Phe-Val-AHCP-Leu)-sulfanilamid.

#### Beispiel 5

Analog Beispiel 3 erhält man aus BOC-Phe-Gly-AHCP-OH und N<sup>4</sup>-(H-Leu)-sulfanilamid das N<sup>4</sup>-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Leu)-sulfanilamid, F. 142-144°.

Analog erhält man:

N<sup>4</sup>-(BOC-Phe-βAla-AHCP-Leu)-sulfanilamid, F. 196°

N<sup>4</sup>-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Ile)-sulfanilamid  
 5-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Ile-amino)-thiophen-3-sulfonamid  
 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2-methylpropyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2-methylpropyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on, F. 115° (Zers.)  
 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2-phenylethyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2-phenylethyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-6-sulfamoyl-7-chlor-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-6-sulfamoyl-7-chlor-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-6-sulfamoyl-7-chlor-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(BOC-Phe-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-6-sulfamoyl-7-chlor-3H-chinazolin-4-on  
 2-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Ile-aminomethyl)-3H-chinazolin-4-on  
 2-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Ile-aminomethyl)-3-amino-3H-chinazolin-4-on, F. 188°  
 2-[1S-(N-(2-Pyrrolidino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Pyrrolidino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Pyrrolidino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Pyrrolidino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Piperidino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Piperidino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Piperidino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Piperidino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Morpholino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Morpholino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on

2-[1S-(N-(2-Morpholino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Morpholino-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Benzyl-hexanoyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Benzyl-hexanoyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Benzyl-hexanoyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Benzyl-hexanoyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Butoxy-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Butoxy-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Butoxy-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Butoxy-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Butylthio-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Butylthio-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Butylthio-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(N-(2-Butylthio-3-phenyl-propionyl)-Gly-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on

#### 35 Beispiel 6

Analog Beispiel 3 erhält man aus BOC-Phe-Gly-AHCP-Ile-OH und 3-(H-Met-amino)-propan-1,2-diol das 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Ile-Met-amino)-propan-1,2-diol.

#### Beispiel 7

Analog Beispiel 3 erhält man aus BOC-Phe-Gly-AHCP-Ile-OH und 3-Aminopropan-1,2-diol das 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Ile-amino)-propan-1,2-diol, F. 104-106°.

Analog erhält man:

3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Abu-amino)-propan-1,2-diol  
 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Ala-amino)-propan-1,2-diol  
 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Cal-amino)-propan-1,2-diol  
 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-His-amino)-propan-1,2-diol  
 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Leu-amino)-propan-1,2-diol  
 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Met-amino)-propan-1,2-diol  
 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Nle-amino)-propan-1,2-diol  
 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Phe-amino)-propan-1,2-diol

3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Trp-amino)-propan-1,2-diol  
 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Tyr-amino)-propan-1,2-diol  
 3-(BOC-Phe-Gly-AHCP-Val-amino)-propan-1,2-diol  
 3-(BOC-Phe-Gly-AHCH-Ile-amino)-propan-1,2-diol  
 3-(BOC-Phe-Gly-Sta-Ile-amino)-propan-1,2-diol  
 3-(BOC-Phe-Gly-AHPP-Ile-amino)-propan-1,2-diol.

#### Beispiel 8

Eine Lösung von 1 g 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on in 20 ml 4n HCl in Dioxan wird 30 Min. bei 20° gerührt und dann eingedampft. Man erhält 2-[1S-(H-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on.

Analog erhält man durch Spaltung der entsprechenden BOC-Derivate:

3-(H-Phe-Gly-AHCP-Ile-amino)-propan-1,2-diol  
 3-(H-Phe-His-AHCP-Ile-amino)-propan-1,2-diol  
 N<sup>4</sup>-(H-Phe-Gly-AHCP-Leu)-sulfanilamid  
 N<sup>4</sup>-(H-Phe-His-AHCP-Leu)-sulfanilamid

2-[1S-(H-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(H-Phe-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(H-Phe-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on.

#### Beispiel 9

Man löst 1 g 2-[1S-(CBZ-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on in 15 ml Ethanol, hydriert an 0,5 g 10 %ig. Pd-C bei 20° und 1 bar 3 Std. lang, filtriert, dampft ein und erhält nach chromatographischer Reinigung 2-[1S-(H-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on.

#### Beispiel 10

Eine Lösung von 826 mg 2-[1S-(3-Oxo-4S-BOC-Phe-His-amino-5-cyclohexylpentanoylamino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on und 1,43 g NA<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> · 10 H<sub>2</sub>O in 5 ml Methanol und 5 ml Wasser wird mit 70 mg Hydroxylaminhydrochlorid versetzt und 14 Std. bei 20° gerührt. Das ausgefallene Oxim wird abfiltriert, getrocknet, in 10 ml Methanol gelöst und an 0,5 g Raney-Ni bei 20° und 5 bar hydriert. Man filtriert den Katalysator ab, dampft das Filtrat ein, trennt das erhaltene Gemisch an Kieselgel und erhält 2-[1S-(3S-Amino-4S-BOC-Phe-His-amino-5-cyclohexylpentanoylamino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on [2-[1S-(BOC-

Phe-His-DACP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on"]; daneben erhält man das 3R-Amino-Epimere.

Analog erhält man aus den entsprechenden Oxoverbindungen:

2-[1S-(BOC-Phe-His-DACH-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(BOC-Phe-His-DAMH-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on  
 2-[1S-(BOC-Phe-His-DAPP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on.

#### Beispiel 11

Eine Lösung von 1 g 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on in 500 ml Isopropanol wird mit 0,5 g isopropanol-feuchtem Raney-Nickel versetzt und 5 Std. gekocht. Man filtriert, dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on, F. 147-149°.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen.

#### Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat in 4 l zweifach destilliertem Wasser wird mit 2n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert und in Injektionsgläser abgefüllt. Man lyophilisiert unter sterilen Bedingungen und verschließt steril. Jedes Injektionsglas enthält 500 mg Wirkstoff.

#### Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 50 g 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on mit 10 g Sojalecithin und 140 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 250 mg Wirkstoff.

#### Ansprüche

##### 1. Aminosäurederivate der Formel I



worin

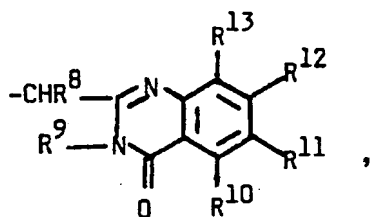
X H, R<sup>1</sup>-O-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-CO-, R<sup>1</sup>-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-O-CO-, R<sup>1</sup>-

$C_mH_{2m}-CO-R^1-SO_2$ -oder  $(R^1-C_mH_{2m}(T)_x-C_rH_{2r})-L-$   
 $(R^7-C_pH_{2p})-C_tH_{2t}-CO-$ .

Z 0 bis 4 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Abu, Ada, Ala,  $\beta$ Ala, Arg, Asn, Asp, Bia, Cal, Dab, Gin, Glu, Gly, His, N(im)-Alkyl-His, Ile, Leu, tert.-Leu, Lys, Met,  $\alpha$ Nal,  $\beta$ Nal, Nbg, Nle, Orn, Phe, Pro, Ser, Thr, Tic, Trp, Tyr und Val.

E 0 bis 2 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Abu, Ala, Cal, His, Ile, Leu, Met, Nle, Phe, Trp, Tyr und Val.

D  $-CH_2-CHOH-CH_2OH$ ,  $-C_2H_2-SO_2-R^{14}$ , einen durch eine oder zwei  $R^{14}-SO_2$ -Gruppen oder eine  $R^{14}-CO$ -Gruppe oder eine  $(R^{14})_2-PO$ -Gruppe und gegebenenfalls zusätzlich durch ein Hal-Atom substituierten Phenyl- $C_6H_4$ -, Furyl- $C_5H_4$ -, Thienyl- $C_4H_3$ -oder Pyridyl- $C_5H_4$ -Rest oder



$R^1, R^3, R^7$  und  $R^8$

jeweils H, A, Ar, Ar-alkyl, Het, Het-alkyl, unsubstituiertes oder ein-oder mehrfach durch A, AO und/oder Hal substituiertes Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Cycloalkylalkyl mit 4-11 C-Atomen, Bicycloalkyl oder Tricycloalkyl mit jeweils 7-14 C-Atomen, Bicycloalkylalkyl oder Tricycloalkylalkyl mit jeweils 8-18 C-Atomen.

$R^2, R^5$  und  $R^6$

jeweils H oder A.

$R^4$  (H, OH), (H,  $NH_2$ ) oder = O.

$R^9$  H,  $NH_2$ , NHA oder  $NA_2$ .

$R^{10}, R^{11}, R^{12}$  und  $R^{13}$

jeweils H, Hal, OH, OA,  $NH_2$ , SH, SA,  $SO_2NH_2$ ,  $CF_3$ , CN, COOH oder COOA,

$R^{14}$  OH, OA,  $NH_2$ , NHA,  $NA_2$ , NHCycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, N(Cycloalkyl) $_2$  mit 6-14 C-Atomen, Pyrrolidino, Piperidino, Hexahydroazepino, Morpholino, Thiomorpholino, Piperazino, N-A-Piperazino, NHA $r$  oder NHHet.

L CH oder N.

T O, S, NH oder NA.

n 1 oder 2.

5 m, p, r und t  
jeweils 0, 1, 2, 3, 4 oder 5.

x 0 oder 1.

10 y 0, 1 oder 2.

z 2, 3, 4, 5 oder 6

Ar unsubstituiertes oder ein-oder mehrfach durch A, AO, Hal,  $CF_3$ , OH,  $H_2NSO_2$  und/oder  $NH_2$  substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl.

20 Het einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest mit 1-4 N-, O-und/oder S-Atomen, der mit einem Benzolring kondensiert und/oder ein-oder mehrfach durch A, AO, Hal,  $CF_3$ , HO,  $O_2N$ , Carbonylsauerstoff,  $H_2N$ , HAN,  $A_2N$ , AcNH, AS, ASO,  $ASO_2$ , HOOC, AOOC, CN,  $H_2NCO$ ,  $H_2NSO_2$ ,  $ASO_2NH$ , Ar, Ar-alkenyl, Hydroxyalkyl und/oder Aminoalkyl mit jeweils 1-8 C-Atomen substituiert sein kann und/oder dessen N-und/oder S-Heteroatome auch oxydiert sein können.

30 Hal F, Cl, Br oder J.

Ac A-CO-, Ar-CO-oder A-NH-CO-.

35 -alkyl- und eine Alkylengruppe mit 1-4 C-Atomen

A Alkyl mit 1-8 C-Atomen bedeuten.

40 worin ferner an Stelle einer oder mehrerer -NH-CO-Gruppen auch eine oder mehrere -NA-CO-Gruppen stehen können.

sowie deren Salze.

45 2.

a) 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on;

b) 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-2S-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on;

50 c) 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3H-chinazolin-4-on;

d) 2-[1S-(BOC-Phe-His-AHCP-amino)-3-methylbutyl]-3-amino-3H-chinazolin-4-on.

55 3. Verfahren zur Herstellung eines Aminosäurederivats der Formel I sowie von seinen Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man es aus einem seiner funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden



Mittel in Freiheit setzt oder daß man eine Carbon-  
säure der Formel II

X-G<sup>1</sup>-OH II

worin G<sup>1</sup>

- (a) Z<sup>1</sup>,
- (b) Z,
- (c) Z-W,
- (d) Z-W-E<sup>1</sup>,
- (e) Z-W-E

und

W -NR<sup>2</sup>-CHR<sup>3</sup>-CR<sup>4</sup>-(CHR<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-CO-bedeutet

mit einer Aminoverbindung der Formel III

H-G<sup>2</sup> III

worin

G<sup>2</sup>

- (a) -Z<sup>2</sup>-W-E-NR<sup>6</sup>-D,
- (b) -W-E-NR<sup>6</sup>-D,
- (c) -E-NR<sup>6</sup>-D,
- (d) E<sup>2</sup>-NR<sup>6</sup>-D,
- (e) -NR<sup>6</sup>-D,

E<sup>1</sup> + E<sup>2</sup> zusammen E und

Z<sup>1</sup> + Z<sup>2</sup> zusammen Z bedeuten

umsetzt,

und daß man gegebenenfalls in einer Verbindung  
der Formel I eine funktionell abgewandelte Amino-  
und/oder Hydroxygruppe durch Behandeln mit sol-  
volysierenden oder hydrogenolysierenden Mitteln  
in Freiheit setzt und/oder zur Herstellung einer Ver-  
bindung der Formel I, R<sup>4</sup> = (H, OH) oder (H, NH<sub>2</sub>)  
ein Aminoketosäurederivat der Formel I, R<sup>4</sup> = O,  
reduziert oder reduktiv aminiert und/oder einen  
Rest D durch Behandeln mit veresternden, solvol-  
ysierenden oder reduzierenden Mitteln in einen an-  
deren Rest D umwandelt und/oder eine Verbindung  
der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in  
eines ihrer Salze überführt.

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer  
Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man  
eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihres  
physiologisch unbedenklichen Salze zusammen mit  
mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssi-  
gen Träger-oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in  
Kombination mit einem oder mehreren weiteren  
Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform  
bringt.

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeich-  
net durch einen Gehalt an mindestens einer Ver-  
bindung der Formel I und/oder einem ihrer  
physiologisch unbedenklichen Salze.


6. Verwendung von Verbindungen der Formel I  
oder von deren physiologisch unbedenklichen Sal-  
zen zur Herstellung eines Arzneimittels.

7. Verwendung von Verbindungen der Formel I  
oder von deren physiologisch unbedenklichen Sal-  
zen bei der Bekämpfung der reninabhängigen  
Hypertension oder des Hyperaldosteronismus.


 12

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

 21 Anmeldenummer: 88102971.4


 Int. Cl.<sup>5</sup>: C07K 5/02, C07D 403/12,  
 C07D 239/92, A61K 37/64,  
 A61K 31/395, //(C07D403/12,  
 239:00,233:00)

 22 Anmeldetag: 29.02.88


 30 Priorität: 12.03.87 DE 3707879  
 02.07.87 DE 3721855

 43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
 19.10.88 Patentblatt 88/42

 84 Benannte Vertragsstaaten:  
 AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE

 68 Veröffentlichungstag des später veröffentlichten  
 Recherchenberichts: 12.12.90 Patentblatt 90/50

 71 Anmelder: MERCK PATENT GESELLSCHAFT  
 MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG  
 Frankfurter Strasse 250 Postfach 4119  
 D-6100 Darmstadt(DE)

 72 Erfinder: Gante, Joachim, Dr.  
 Stormstrasse 4  
 D-6100 Darmstadt 12(DE)  
 Erfinder: Raddatz, Peter, Dr.  
 Grafenstrasse 37  
 D-6100 Darmstadt(DE)  
 Erfinder: Sombroek, Johannes, Dr.  
 Robert-Koch-Strasse 32  
 D-6100 Darmstadt 13(DE)  
 Erfinder: Schmitges, Claus-J., Dr.  
 Karolinger Strasse 5  
 D-6114 Gross-Umstadt(DE)  
 Erfinder: Minck, Klaus Otto, Dr.  
 Büchestrasse 8  
 D-6105 Ober-Ramstadt(DE)

 54 Renin Inhibierende Aminosäurederivate.

 57 Neue Aminosäurederivate der Formel I



**EP 0 286 813 A3**

worin

X, Z, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, E, R<sup>6</sup>, D und n die in Patentan-  
 spruch 1 angegebene Bedeutung haben,

sowie ihre Salze hemmen die Aktivität des menschl-  
 ichen Plasminarens.



Europäisches  
Patentamt

**EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT,**  
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-  
übereinkommens für das weitere Verfahren als  
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung

EP 88 10 2971

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
X	WO-A-86 04 901 (SANOFI) * Insgesamt *	1,3-6	C 07 K 5/02 C 07 D 403/12 C 07 D 239/92 A 61 K 37/64 A 61 K 31/395
X,Y	EP-A-0 156 321 (MERCK & CO.) * Insgesamt *	1,3-6	(C 07 D 403/12, C 07 D 239:00, C 07 D 233:00)
X,Y	PEPTIDES, Structure and Function, ed. Ch.M. DEBER, 1985, Pierce Chemical Comp.; Rockford, Ill, US M.G. BOCK et al.: "Renin inhibitors. Synthesis and biological activity of statine- and achpa-containing peptides having polar end groups" * Insgesamt *	1,3-6	
X	EP-A-0 143 746 (CIBA-GEIGY) * Beispiele 41,51,52; Ansprüche 1-28 *	1,3-6	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4)
			C 07 K A 61 K
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: 1-6 Unvollständig recherchierte Patentansprüche: 7 Nicht recherchierte Patentansprüche: Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Siehe Blatt -C-</p>			
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 06-09-1990	Prüfer GROENENDIJK
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</p> <p>&amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			



## GEBÜHRENPFLICHTIGE PATENTANSPRÜCHE

Die vorliegende europäische Patentanmeldung enthielt bei Ihrer Einreichung mehr als zehn Patentansprüche.

- ☐ Alle Anspruchsgebühren wurden innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.
- ☐ Nur ein Teil der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn sowie für jene Patentansprüche erstellt für die Anspruchsgebühren entrichtet wurden,
- nämlich Patentansprüche:
- ☐ Keine der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn Patentansprüche erstellt.

## ☒ MANGELNDE EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung; sie enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen, nämlich:

Siehe Blatt -B-

- ☒ Alle weiteren Recherchegebühren wurden innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.
- ☐ Nur ein Teil der weiteren Recherchegebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf Erfindungen beziehen, für die Recherchegebühren entrichtet worden sind,
- nämlich Patentansprüche:
- ☐ Keine der weiteren Recherchegebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf die zuerst in den Patentansprüchen erwähnte Erfindung beziehen,
- nämlich Patentansprüche:



**Europäisches  
Patentamt**

## EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

**Nummer der Anmeldung**

EP 88 10 2971

-2-

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
P, X	EP-A-0 230 242 (HOECHST A.G.) * Beispiele 93-96; Ansprüche 1, 2, 4, 9, 11-21 *	1, 3-6	
	--		
A	EP-A-0 209 897 (MERCK & CO., INC.) * Insgesamt *	1-6	
	-----		
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)